RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

IOBENGUANE [^{131}I] pour thérapie, CIS bio international, solution injectable.
Référence : MIBG-131-T

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution injectable de iobenguane [^{131}I] pour thérapie (méta-iodobenzylguanidine [^{131}I]) est une solution stérile, de pH compris entre 3,5 et 5,5, de pureté radiochimique au moins égale à 92 % et dont la concentration radioactive est de 370 MBq/ml à la date de référence indiquée sur l'étiquette (date de calibration).
La solution injectable de iobenguane [^{131}I] pour thérapie ne contient pas de conservateur antimicrobien.

Composition de la spécialité pharmaceutique :

Iobenguane [^{131}I]	:	370 MBq/ml
Iobenguane	:	0,6 mg/ml
Acide ascorbique	:	10 mg/ml
Cuivre ionique	:	0,010 mg/ml
Tampon acétate salin	:	q.s. 1 ml

Composition du tampon acétate salin :

Acétate de sodium trihydraté	:	0,51 mg/ml
Acide acétique	:	0,072 mg/ml
Chlorure de sodium	:	4,50 mg/ml
Eau pour préparation injectable	:	q.s. 1 ml

L'iode-131 a une période physique de 8,02 jours et décroît en xénon-131 stable en émettant les principales radiations suivantes :

Energie moyenne	Abondance (%)
ß$^-$ 247 keV	1,8
ß$^-$ 334 keV	7,2
ß$^-$ 606 keV	89,7
ß$^-$ 806 keV	0,7
γ 364 keV	82,0

L'activité due aux autres isotopes de l'iode ([^{133}I], [^{135}I] et [^{130}I]) ne dépasse pas 0,1 %.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Irradiation thérapeutique des tissus tumoraux fixant l'iobenguane.

Ces tumeurs proviennent des cellules embryonnaires issues de la crête neurale telles que le phéochromocytome, le neuroblastome, la tumeur carcinoïde et le cancer médullaire de la thyroïde.

Le calcul de l'activité thérapeutique de l'iobenguane [^{131}I] est effectué après une scintigraphie à visée diagnostique, réalisée avec le même radiopharmaceutique.
La sensibilité de l'examen diagnostique et, par conséquent, l'efficacité du traitement sont variables selon les pathologies. En effet, la sensiblité diagnostique est d'environ 90 % pour les phéochromocytomes (bénins et malins confondus) ou les neuroblastomes, 70 % pour les tumeurs carcinoïdes et 35 % pour le cancer médullaire de la thyroïde (CMT).

4.2. Posologie et mode d'administration

L'activité recommandée pour l'examen diagnostique est de 20 à 40 MBq administrée par voie intraveineuse lente (30 à 300 secondes).

Cet examen permet d'apprécier la distribution du produit avant l'administration des doses thérapeutiques, afin de déterminer les paramètres de rétention du produit radioactif dans les différents tissus (sains et tumoraux).

L'activité thérapeutique de l'iobenguane [^{131}I] est déterminée pour chaque patient grâce aux données dosimétriques calculées à partir de l'examen diagnostique.

L'activité injectée et le rythme des injections sont déterminés en fonction de la tolérance hématologique et du type de tumeur. Plus la vitesse de croissance de la tumeur est grande, plus l'intervalle entre deux administrations est court.

L'activité thérapeutique varie de 3,7 à 7,4 GBq administrée en perfusion intraveineuse, généralement sur une durée de 1 à 4 heures.

Les doses thérapeutiques doivent être administrées uniquement au cours d'une hospitalisation.

La posologie recommandée est identique chez l'enfant et chez l'adulte. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le sujet âgé.

4.3. Contre-indications

La grossesse est une contre indication absolue.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Certains médicaments prescrits pour le traitement de l'hypertension ou en psychiatrie interfèrent avec l'iobenguane [^{131}I] en modifiant sa capture et sa rétention. Ils influencent donc la dose de radiation délivrée tant au niveau des tissus tumoraux que des tissus sains. L'administration de ces médicaments (paragraphe 4.5.) doit être interrompue avant le traitement (habituellement pendant quatre périodes biologiques).

- "Le blocage de la thyroide" est entrepris 24 à 48 heures avant l'administration de l'iobenguane [^{131}I] et poursuivi durant au moins 5 jours, par ingestion d'environ 400 mg/jour de perchlorate de potassium, ou bien d'iodure de potassium, d'iodate de potassium ou de solution de Lugol à une posologie équivalente à 100 mg d'iode par jour.

- La marge de sécurité, entre les quantités d'iobenguane administrées (principalement à usage thérapeutique) et celles auxquelles des effets secondaires apparaissent est faible. En conséquence, les patients doivent être gardés sous étroite surveillance pendant les premières heures suivant la perfusion du produit.

- Le patient doit être correctement hydraté notamment durant les 24 premières heures suivant l'injection thérapeutique.

- La numération-formule sanguine doit être surveillée tous les deux jours pendant la première semaine puis au moins une fois par semaine dans le mois qui suit la dernière administration thérapeutique.

- Il est conseillé de réaliser une scintigraphie du corps entier au terme de la première semaine, afin d'apprécier la biodistribution du produit et quantifier sa fixation sur le foyer tumoral.

- Le traitement peut être répété à intervalles de 6 à 8 mois. Des activités maximales cumulées pouvant atteindre 29,6 GBq ont été publiées dans la littérature. La myélotoxicité est le principal facteur limitant.

- Lors du traitement d'un phéochromocytome, il faut veiller aux risques d'interactions d'un traitement hypotenseur sur la captation de l'iobenguane [^{131}I]. L'administration de ces médicaments hypotenseurs doit être interrompue au moins 2 semaines avant la date prévue pour l'administration de la dose thérapeutique d'iobengane [^{131}I]. Si nécessaire, du propranolol peut leur être substitué.

- Le traitement par l'iobenguane [^{131}I] ne doit être envisagé que chez les patients pour lesquels une greffe de moelle osseuse autologue (contenant peu ou pas de cellules tumorales) est possible. Les effets myélotoxiques (thrombocytopénie) doivent être soigneusement et fréquemment recherchés.

- Les activités administrées doivent être adaptées chez les patients ayant reçu des traitements cytostatiques (comme des dérivés du cisplatine) affectant la fonction rénale.

- La fixation d'iobenguane dans les granules chromaffines peut, bien que rarement, entraîner une libération de noradrénaline avec poussée hypertensive. La surveillance électrocardiographique et tensionnelle est recommandée.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être réceptionné et administré que par des personnes autorisées dans les services agréés.
Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La nifédipine (inhibiteur calcique) pourrait prolonger ou réduire la fixation de l'iobenguane par les tumeurs des tissus dérivés de la crête neurale.

Une diminution de la fixation est observée lors de l'administration concomittante des produits suivants :

- les médicaments anti-hypertenseurs tels que réserpine, labétalol, inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, vérapamil) ;
- les agents sympathomimétiques (présents dans les décongestionnants nasaux, tels que phényléphrine, éphédrine, ou phénylpropanolamine) ;
- la cocaïne ;
- les anti-dépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline et ses dérivés, l'imipramine et ses dérivés, la doxépine, l'amoxapine et la loxapine.

Les médicaments suivants pourraient diminuer la fixation de l'iobenguane, sans que cela n'ait pu être démontré :

- les anti-hypertenseurs agissant en bloquant les neurones adrénergiques (bêthanidine, débrisoquine, brétylium, et guanéthidine) ;
- les antidépresseurs comme la maprotiline et la trazodone.

L'administration des ces médicaments doit être interrompue (pendant au moins quatre de leur période biologique) avant le traitement.

Un soin particulier sera apporté au choix des antiémétiques qui seront administrés en même temps que l'iobenguane[^{131}I], afin de supprimer les nausées qui accompagnent souvent l'administration des doses thérapeutiques. Les antiémétiques antagonistes des récepteurs de dopamine/sérotonine n'interfèrent pas avec la capture d'iobenguane aux doses utilisées en pratique clinique.

4.6. Grossesse et allaitement

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à la femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire.

Avant d'administrer un produit radioactif à une femme en cours d'allaitement, il faut envisager de retarder le traitement jusqu'à la fin de l'allaitement. Si l'administration d'iobenguane [^{131}I] à dose thérapeutique est indispensable, l'allaitement doit être interrompu.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet connu à ce jour.

4.8. Effets indésirables

Pour tout patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu.
L'activité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible en vue d'obtenir le résultat diagnostique ou thérapeutique.

L'exposition aux radiations ionisantes peut induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. L'exposition thérapeutique peut augmenter l'incidence des cancers et des mutations.

Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques liés à l'irradiation sont moindres que ceux résultant de la maladie elle-même.

Des nausées et des vomissements peuvent survenir, en général dans les 24 premières heures après l'administration. Consulter le paragraphe 4.5. pour le choix d'un traitement anti-émétique.

Il est généralement difficile de distinguer les effets secondaires radiotoxiques précoces de ceux résultant de l'administration d'iobenguane ou de la perfusion de volumes importants chez des patients recevant des cytostatiques.

Myélosuppression ou thrombocytopénie.

Chez l'enfant, les principaux effets secondaires observés sont la thrombocytopénie (isolée) et la myélosuppression, d'autant plus marquées que les tumeurs infiltrent la moelle. Aucun effet secondaire au niveau des glandes salivaires, du myocarde ou toxique hépatique n'a été observé.

4.9. Surdosage

Un surdosage d'iobenguane peut provoquer une libération d'adrénaline. Cet effet de courte durée exige la mise en route d'un traitement destiné à faire baisser la tension artérielle tel que l'injection d'un agent bloquant alpha-adrénergique à action rapide (phentolamine) suivie de l'administration d'un bêta-bloquant (propranolol). Le rein étant l'organe principal d'élimination, on peut augmenter l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'iobenguane [^{131}I] est une aralkylguanidine radioiodée. Elle est constituée d'un groupe guanidine, lié à un radical benzyle dans lequel l'iode a été introduit. Comme la guanéthidine, les alkylguanidines sont des agents adrénergiques neuro-bloquants. En raison d'une ressemblance fonctionnelle entre les neurones adrénergiques et les cellules chromaffines de la partie médullaire des glandes surrénales, l'iobenguane se fixe de façon préférentielle sur ces structures. Elle peut également se localiser dans le myocarde.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Produit radiopharmaceutique à usage thérapeutique.
(V : Divers).

Parmi toutes les aralkylguanidines, l'iobenguane ou métaiodobenzylguanidine a été choisie pour sa plus faible capture hépatique et sa meilleure stabilité in vivo, responsable d'une moindre capture thyroïdienne de l'iode libre. Le transport de l'iobenguane à travers la membrane des cellules dérivées de la crête neurale est un processus actif, lorsque la concentration du produit est basse (dans le cas des doses pour diagnostic). Ce mécanisme de capture peut-être inhibé par la prise de cocaïne ou de desméthylimipramine. Lorsque le produit est administré à des concentrations plus élevées (dans le cas des doses thérapeutiques), la diffusion passive devient, elle aussi, importante.
Dans la cellule, un mécanisme de transport actif concentre l'iobenguane intracellulaire dans les granules de stockage.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'iobenguane est en grande partie éliminée inchangée dans les urines. 70 à 90 % de l'activité administrée sont éliminés par le rein en 4 jours. Les métabolites suivants peuvent être retrouvés dans les urines : [^{131}I]-iodure, acide [^{131}I]-métaiodohippurique, [^{131}I]-hydroxy-iodobenzylguanidine et acide [^{131}I]-métaiodobenzoïque. La totalité de ces métabolites représente environ 5 à 15 % de l'activité administrée.

La capture initiale est rapide dans le foie (33 % de l'activité administrée) et bien moindre dans le poumon (3 %), le myocarde (0,8 %), la rate (0,6 %) et les glandes salivaires (0,4 %). La capture par les glandes surrénales normales (médullosurrénale) est si faible qu'elles ne peuvent être visualisées par la scintigraphie à l'iobenguane [^{131}I]. Par contre la capture est élevée dans les glandes surrénales hyperplasiques.

5.3. Données de sécurité précliniques

Chez le chien, la dose de 20 mg/kg est létale. Des doses plus faibles (14 mg/kg) provoquent des signes cliniques de toxicité.
L'administration réitérée chez le chien de doses de 2,5 à 10 mg/kg induit des effets cliniques tels qu'une augmentation de la pression artérielle, des troubles du rythme et de la conduction cardiaques.
L'administration intraveineuse réitérée de doses de 20 à 40 mg/kg chez le rat induit des signes cliniques de toxicité sévère.
De même, l'administration intraveineuse réitérée de doses de 5 à 20 mg/kg induit une détresse respiratoire. Cependant, à long terme, les effets se limitent à une légère augmentation de poids du foie et du coeur.

Aucun effet mutagène n'a été observé au cours des essais sur les modèles testés.
Aucune étude sur le potentiel carcinogène de l'iobenguane n'a été réalisée à ce jour.

5.4. Dosimétrie

Données issues par la publication 53 de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique) (Vol.18 - N 1-4, 1987) "Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals".

La dose de radiation délivrée aux organes spécifiques, qui ne sont pas forcément les organes cibles, peut être fortement influencée par les modifications physiopathologiques induites par la maladie.

A l'exception de l'utérus, la liste comprend uniquement les organes concernés pour calculer l'équivalent de dose efficace (EDE) (sept organes témoins et cinq organes critiques présentant les plus fortes doses absorbées (marqués d'une astérisque dans le tableau suivant)).

Dose absorbée par unité d'activité administrée
(en mGy/MBq)

	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surfaces osseuses	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
Seins	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
Reins	0,12	0,14	0,21	0,3	0,51
Poumons	0,19	0,28	0,39	0,6	1,2
Gonades					
Ovaires	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
Testicules	0,059	0,07	0,11	0,19	0,36
Moelle osseuse	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
Thyroïde	0,05	0,065	0,11	0,18	0,35
* Surrénales	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
* Paroi vésicale	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
* Foie	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
* Glandes salivaires	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
* Rate	0,49	0,69	1,1	1,7	3,2
Utérus	0,08	0,1	0,16	0,26	0,48
Equivalent dose efficace (mSv/MBq)	0,2	0,26	0,4	0,61	1,1

Les données ci-dessus sont valables pour un profil pharmacocinétique normal.

Lorsque la fonction rénale est altérée par la maladie ou par un traitement antérieur, l'équivalent de dose efficace et la dose de radiations délivrée aux organes (entre-autres les os, la moelle osseuse et les poumons) peuvent être considérablement accrus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.2. Durée de conservation

- 7 jours à compter de la date de fabrication.

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

- 5 heures après décongélation.

6.3. Précautions particulières de conservation

Ce produit est fourni congelé dans de la neige carbonique.
Si le produit n'est pas utilisé le jour de réception, le stocker entre -10 °C et -20 °C conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.4. Nature et contenance du récipient

30 ml en flacon de verre moulé incolore (type I de la Pharmacopée Européenne) fermé par un bouchon en caoutchouc tefloné et scellé par une capsule d'aluminium.

6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Avant utilisation, le produit doit être décongelé à température ambiante dans sa protection de plomb et il doit être vérifié que le produit est parfaitement liquide.
Après décongélation, ce produit ne doit pas être recongelé.

Avant utilisation, le conditionnement, l'activité et le spectre gamma doivent être contrôlés.

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit rester dans une protection de plomb.
Après désinfection du bouchon, le produit doit être prélevé de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue protégée et une aiguille à usage unique.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, les expectorations. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

L'élimination des déchets doit être faite en accord avec les réglementations nationales et internationales.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

559 988 - 1 : 30 ml en flacon (verre).

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Prescription réservée à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 5234-6 du code de la Santé Publique.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CIS bio international
B.P. 32
91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX
FRANCE

10. DATE D'APPROBATION / REVISION

02 Avril 1999.